UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE BICHAT-BEAUJON

ANNÉE 1971 N° 32

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Melle de CERNER Elisabeth
Interne des Hôpitaux de Paris
Née le 14 Août 1946, à Alger

Présentée et soutenue publiquement le

INFLUENCE DE L'ALCALOSE ET DE L'ACIDOSE SUR L'ÉLIMINATION URINAIRE DE LA GENTAMYCINE : ÉTUDE CHEZ LE LAPIN ET CHEZ L'HOMME NORMAL.

Président : Mr. A. DOMART, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1971

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE BICHAT-BEAUJON

ANNÉE 1971 N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Melle de CERNER Elisabeth
Interne des Hôpitaux de Paris
Née le 14 Août 1946, à Alger

Présentée et soutenue publiquement le

INFLUENCE DE L'ALCALOSE ET DE L'ACIDOSE SUR L'ÉLIMINATION URINAIRE DE LA GENTAMYCINE : ÉTUDE CHEZ LE LAPIN ET CHEZ L'HOMME NORMAL.

Président : Mr. A. DOMART, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

JE DÉDIE CETTE THÈSE ...

A MES PARENTS,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548801_0066

A MON MAÎTRE LE PROFESSEUR A. DOMART

Professeur de la Clinique des Maladies infectieuses
à la Faculté de Médecine de Bichat-Beaujon

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de ma pro-
fonde gratitude et de ma
haute considération.

A MON MAÎTRE LE PROFESSEUR D. CHRISTOL

Professeur à la Faculté de Médecine Lariboisière

Médecin Biologiste de l'Hôpital Claude Bernard

Qui a eu l'obligeance de mettre à notre disposition ses locaux.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BASTIN

Professeur de la Clinique des Maladies infectieuses
à la Faculté de Médecine de Bichat-Beaujon

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Qui nous a permis de travailler dans son laboratoire.

Avec mes remerciements respectueux.

A MONSIEUR C. MARIEL

Assistant-Chef de Clinique
dans le service du Professeur A. DOMART

Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de cette thèse et guider mes travaux.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude et de mes sentiments les plus dévoués.

A MESSIEURS

P. VEYSSIER

Assistant-Chef de Clinique
dans le service du Professeur A. DOMART

J.-C. PECHERE

Assistant-Chef de Clinique
dans le service du Professeur R. BASTIN

Qui m'ont aidée dans la réalisation de cette thèse.

Avec mes sincères remerciements.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT :

Le Professeur agrégé J. NATALI,

Chirurgien des Hôpitaux.

Le Docteur H. CHARLEUX,

Chirurgien des Hôpitaux.

Le Professeur agrégé J.-J. WELTI,

Médecin de l'Hôpital Fernand Vidal.

Le Professeur R. MANDE,

Médecin de l'Hôpital Necker-Enfants-Malades.

Le Professeur J. HEWITT,

Médecin de la Clinique Tarnier.

INFLUENCE DE L'ALCALOSE ET DE L'ACIDOSE SUR L'ÉLIMINATION URINAIRE DE LA GENTAMYCINE : ÉTUDE CHEZ LE LAPIN ET CHEZ L'HOMME NORMAL.

INTRODUCTION

La gentamycine est actuellement l'un des antibiotiques les plus actifs dans les infections à staphylocoques résistants et à germes Gram (-) (protéus et pyocyanique compris). Or, elle n'est pas dénuée d'inconvénients et l'on sait notamment sa toxicité pour la VIIIème paire crânienne. Aussi nous a-t-il paru intéressant d'étudier avec précision son élimination urinaire, puisque celle-ci représente la principale source d'épuration (6).

A notre connaissance, la clearance urinaire de la gentamycine n'a été étudiée jusqu'à présent que :

- chez le chien, par BLACK et coll. (2) qui l'ont trouvée égale à 90 % de celle de la créatinine;

- et chez l'homme : d'une part, par JAO et JACKSON (6) qui trouvent une clearance de 61 ml/mn ; d'autre part, par MARIEL et coll. (7) qui ont étudié parallèlement les clearances veineuses et urinaires de la gentamycine chez six enfants atteints d'uropathies malformatives. Ces auteurs trouvent des clearances urinaires et veineuses inférieures à celles de l'inuline.

Cherchant à expliquer cette discordance de résultats, nous avons pensé que la gentamycine, en tant que base, pouvait faire l'objet de ce que R. PITTS appelle "Diffusion - Trapping" ou diffusion capture. Ce phénomène intéresse, en effet, la sécrétion tubulaire des acides et des bases faibles.

Il a été démontré que ces corps diffusaient passivement et librement à travers la cellule tubulaire lorsqu'ils étaient à l'état libre, alors qu'à l'état ionisé ils étaient peu diffusibles. L'état neutre de ces acides et de ces bases faibles dépend de leur pk et du pH urinaire avec lequel, donc, leur excrétion varie.

Les bases (puisque ce sont elles qui nous intéressent ici) se trouvent ionisées en urine acide. Dans ces conditions, après avoir diffusé librement des cellules vers la lumière tubulaire, elles se trouvent retenues à l'état ionisé dans les urines et sont excrétées en grande quantité. Le phénomène inverse se produit lorsque les urines sont alcalines. Ainsi donc, l'excrétion urinaire de la gentamycine pourrait varier en fonction du pH des urines.

Un argument en faveur de cette hypothèse est l'activité très variable de la gentamycine en fonction du pH du milieu. Il a été démontré, en effet, qu'en pH alcalin la gentamycine était beaucoup plus active sur les bactéries sensibles qu'en milieu acide. On peut donc imaginer que le problème de la perméabilité de la membrane bactérienne est analogue à celui de la membrane des cellules tubulaires.

Pour vérifier notre hypothèse, nous avons étudié :

- dans un premier temps, chez le lapin, les variations de la demi-vie de la gentamycine en fonction d'une charge alcaline ;

- dans un deuxième temps, chez l'homme, les variations des clearances veineuses et urinaires de la gentamycine induites par une charge acide ou alcaline.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

PROTOCOLE GENERAL D'ETUDE

I - CHEZ LE LAPIN.

Les expériences ont été faites sur de jeunes lapins mâles et femelles, de race non sélectionnée, de 2 à 4 kg.

Les animaux ont été répartis, par tirage au sort, en trois lots :

- un lot comprenant 6 lapins ayant subi une néphrectomie bilatérale ;

- un lot de 7 lapins dont les deux uretères ont été sectionnés entre ligatures ;

- un lot de 5 lapins témoins auxquels a été faite une laparotomie blanche.

Chaque lot a été divisé en deux groupes :

- un groupe a servi à l'étude de la demi-vie de la gentamycine en milieu alcalin ;

- l'autre, à l'étude de la demi-vie de la gentamycine en milieu acide.

L'alcalose a été réalisée par l'injection intra-veineuse d'une dose de 6 mEq/kg de bicarbonate de sodium semi-molaire. Cette injection, qui précédait juste l'injection de gentamycine, a été renouvelée 6 heures après, cette fois à la dose de 3 mEq/kg. La gentamycine a été injectée en une fois à la dose de 1 mg/kg au moyen d'un cathéter placé dans une veine de l'oreille, cathéter qui a permis par ailleurs les prélèvements des échantillons sanguins successifs. Ceux-ci ont été faits, dans la mesure du possible, à intervalles réguliers, toutes les heures, puis toutes les 3 heures, enfin toutes les 6 heures. Un échantillon témoin de sang a été prélevé au début de l'épreuve. la période d'étude a porté sur 48 heures environ. Aucun des animaux ne recevait

d'antibiotiques depuis plus de 48 heures ; tous étaient à jeun depuis plus de 24 heures au début de l'épreuve ; ultérieurement, ils ont reçu une nourriture sans antibiotiques.

Il faut signaler que, lors des expériences, 3 lapins en surcharge alcaline sont décédés au bout de 8 heures d'un oedème aigu du poumon, d'autres sont morts de causes diverses ; seuls ceux ayant survécu plus de 48 heures font partie de cette étude.

II - CHEZ L'HOMME.

Les épreuves ont été effectuées sur 3 sujets volontaires d'une trentaine d'années, aux fonctions rénales normales. Aucun n'avait d'infection urinaire et ne recevait d'antibiotiques depuis plusieurs semaines.

Chacun a subi deux épreuves :

- l'une sous bicarbonate de sodium ;
- l'autre après absorption de chlorure d'ammonium.

Dans les deux cas, les clearances ont été étudiées sous perfusion intra-veineuse continue dont le débit a été de 2,5 ml/mn (Pompe à débit constant M H R E Minnesota Rubber France).

A- Lors de l'épreuve sous bicarbonate de sodium.

Une dose de charge d'inuline, de gentamycine et de bicarbonate de sodium semi-molaire a été injectée au début de la perfusion : 50 mg/kg pour l'inuline, 0,4 mg/kg pour la gentamycine (Ces deux substances ont été injectées directement en intra-veineux à la seringue), 200 cc enfin pour le bicarbonate de sodium semi-molaire.

La perfusion a été calculée de façon à débiter 30 mg/mn/1,73 m2 d'inuline et 0,2 mg/mn/1,73 m2 de

gentamycine. Le soluté vecteur utilisé a été le bicarbonate de sodium isotonique. Il a été passé, en plus, en dérivation, grâce à une tubulure en Y, 1 litre de bicarbonate de sodium isotonique.

La période d'équilibration a duré 60 à 80 minutes ; elle a été suivie de 2 périodes de recueil d'urine de 1 heure environ, dont la durée a été soigneusement chronométrée.

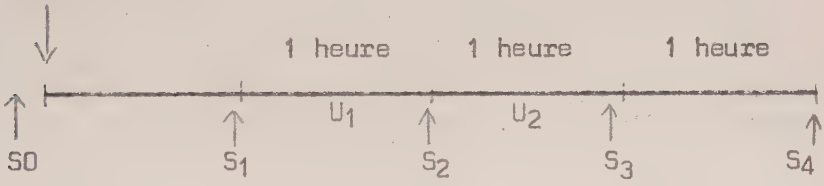
Quatre échantillons de sang ont été prélevés :

- le premier, S1, au début de la première période de recueil des urines (U 1) ;

- le deuxième, S2, au début de la deuxième période de recueil des urines (U 2) ;

- le troisième, S3, à la fin de la deuxième période de recueil ;

- un quatrième prélèvement, S4, a été fait 1 heure environ après la fin de la perfusion, afin de calculer la demi-vie sérique de la gentamycine.



Des échantillons témoins de sang et d'urine ont été prélevés avant le début de l'épreuve, ainsi qu'un échantillon de perfusion, pour dosages.

Les différentes clearances urinaires ont été calculées selon la formule $\frac{U\ V}{P}$. Nous avons pris comme valeur de P les moyennes respectives de S_1 et S_2 et de S_2 et S_3.

Les clearances veineuses ont été calculées selon la formule $Cv = \frac{Q}{P}$ où Q est la quantité de

substances administrées par minute, P leur concentration plasmatique moyenne.

B- L'étude des clearances veineuses et urinaires sous chlorure d'ammonium ont été faites sur le même principe.

Les sujets ont absorbé, avant l'épreuve, une dose de charge de 15 g de chlorure d'ammonium et ont reçu, au début de leur perfusion, la même dose de charge d'inuline et de gentamycine.

Le débit de ces substances a été le même, le soluté vecteur a été du sérum isotonique. En outre, 1 flacon de 500 cc de soluté isotonique a été passé en dérivation et les sujets ont absorbé 1 litre d'eau environ par voie buccale.

Les prélèvements de sang et d'urine ont été faits aux mêmes périodes.

Les résultats qui figurent plus loin ont été exprimés sous forme de clearance, mais ce sont les rapports $\frac{U}{P}$ gentamycine et $\frac{U}{P}$ inuline pour les clearances urinaires et $\frac{Q}{P}$ gentamycine et $\frac{Q}{P}$ inuline pour les clearances veineuses qui nous ont servi pour établir les corrélations.

o

o o

TECHNIQUE DE DOSAGE

L'inuline a été dosée par microméthode selon la technique de FONTENAILLE et BOULANGER (5), dérivée de celle de SCHREINER. La précision est de l'ordre de 3 %.

La gentamycine a été dosée selon la méthode de BENNET et coll. (1), en utilisant la Gélose Bacto Médium 5 (Difco), dont le pouvoir tampon a été augmenté par l'adjonction de tampon phosphate de pH 8 avec une osmolarité finale de M/20. B. subtilis a été utilisé comme germe test (La précision est de l'ordre de 10 % environ pour les dosages sériques).

La même solution mère (sulfate de gentamycine à 20 mg/ml de gentamycine base) a été utilisée pour l'administration intra-veineuse et pour les dosages.

Les dilutions standards pour les dosages plasmatiques ont été faites en pool de sérum humain provenant des sujets d'expérience.

Les dilutions standards pour les urines et la perfusion ont été faites en tampon phosphate M/20 à pH 8.

Les échantillons d'urines ont été ramenés avec un tampon phosphate trisodique M/10 au pH de la gélose, puis dilués dans le même tampon phosphate que celui qui a servi à la confection des standards urinaires.

Les échantillons de perfusion ont été dilués au 1/20me dans le même tampon phosphate que les urines.

RÉSULTATS

I - CHEZ LE LAPIN.

Nous avons porté les résultats sur trois graphiques, sur lesquels nous avons mis en ordonnée les concentrations plasmatiques de gentamycine (exprimées en mcg/ml) et en abscisse le temps (en heures).

- Sur la figure 1, sont représentés les résultats obtenus avec le lot de lapins témoins.

- Sur la figure 2, ceux obtenus avec le lot de lapins aux uretères liés.

- Sur la figure 3, ceux obtenus, d'une part avec les lapins néphrectomisés sans bicarbonate de sodium, d'autre part avec les lapins aux uretères liés sous bicarbonate de sodium.

A/- Les courbes de la figure 1 montrent que l'épuration de la gentamycine est plus rapide chez les lapins qui ne reçoivent pas de bicarbonate de sodium. La demi-vie sérique ($T\frac{1}{2}$) de la gentamycine est en effet :

- chez les lapins sans bicarbonate de sodium (Tableau 1) :

LAPINS	1ère $T(\frac{1}{2})$ (mn)	2ème $T(\frac{1}{2})$ (mn)	$T(\frac{1}{2})$ moyenne (mn)
A	39'	30'	34'
B	48'	53'	45'

TABLEAU I

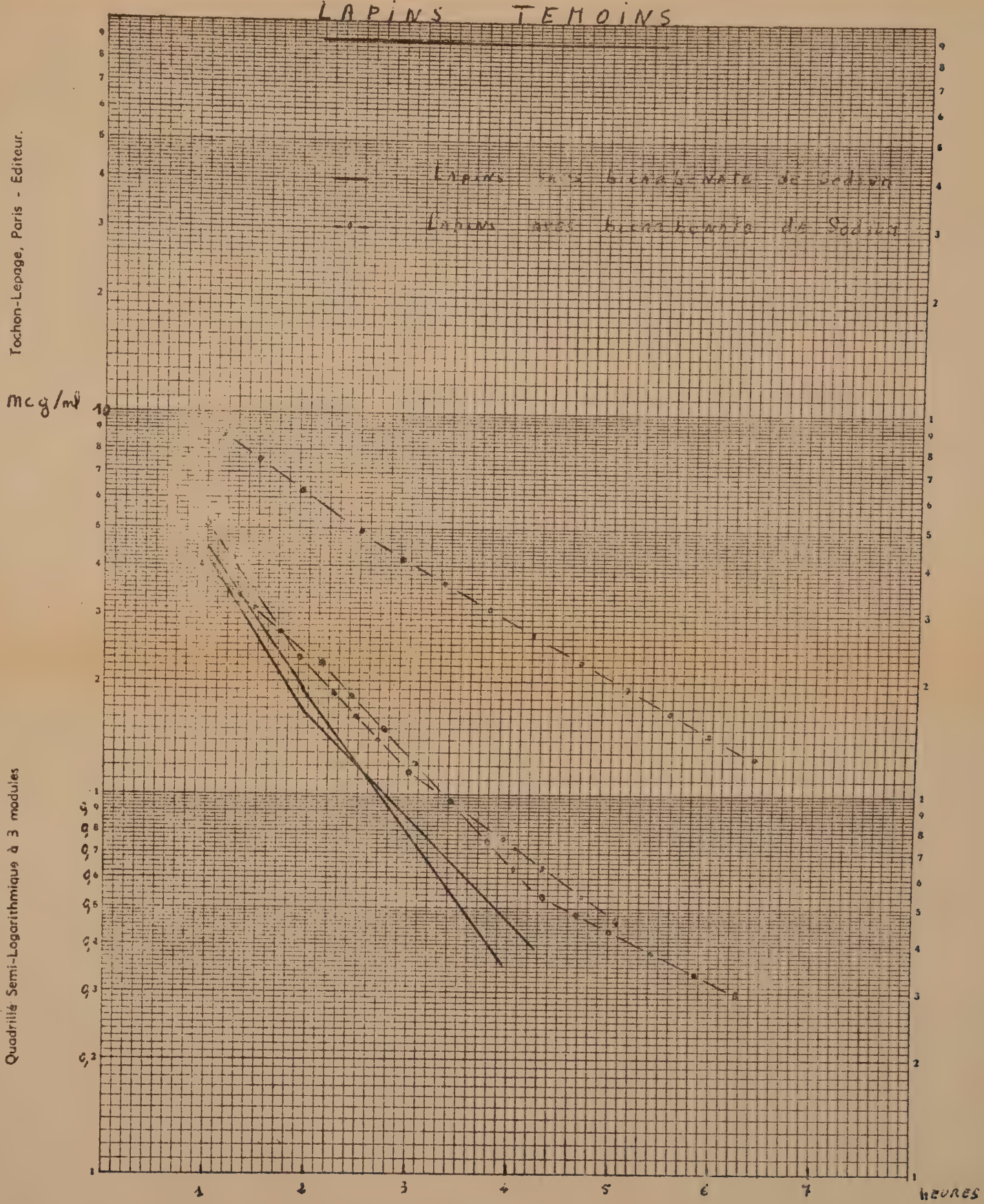


FIGURE 1

Tochon-Lepage, Paris - Editeur.
Quadrillé Semi-Logarithmique à 3 modules

- chez les lapins avec bicarbonate de sodium (Tableau 2) :

LAPINS	1ère $T(\frac{1}{2})$ (mn)	2ème $T(\frac{1}{2})$ (mn)	3ème $T(\frac{1}{2})$ (mn)	$T(\frac{1}{2})$ moyenne (mn)
A'	74'	68'	136'	92'
B'	101'	114'	126'	113'
C'	56'	69'	91'	72'

TABLEAU 2

La comparaison des demi-vies sériques moyennes en acidose et en alcalose, selon le test $|t|$ de STUDENT, montre une différence significative avec un risque de 1 % ($t = 4,14$, $0,01 > p > 0,001$).

B/- Sur la figure 2.

Les courbes A et B obtenues avec les lapins sans bicarbonate de sodium sont pratiquement superposables : après une décroissance rapide, elles décrivent, à partir de la 18ème heure environ, une sorte de plateau avec cependant, pour la courbe A, une réascension vers la 24ème heure.

La courbe C, obtenue également avec un lapin sans bicarbonate de sodium, présente, elle aussi, vers la 22ème heure, un plateau, mais n'ayant pu procéder à un nombre suffisant de dosages, nous ne pouvons apprécier exactement l'évolution du taux sérique de la gentamycine au cours des premières heures.

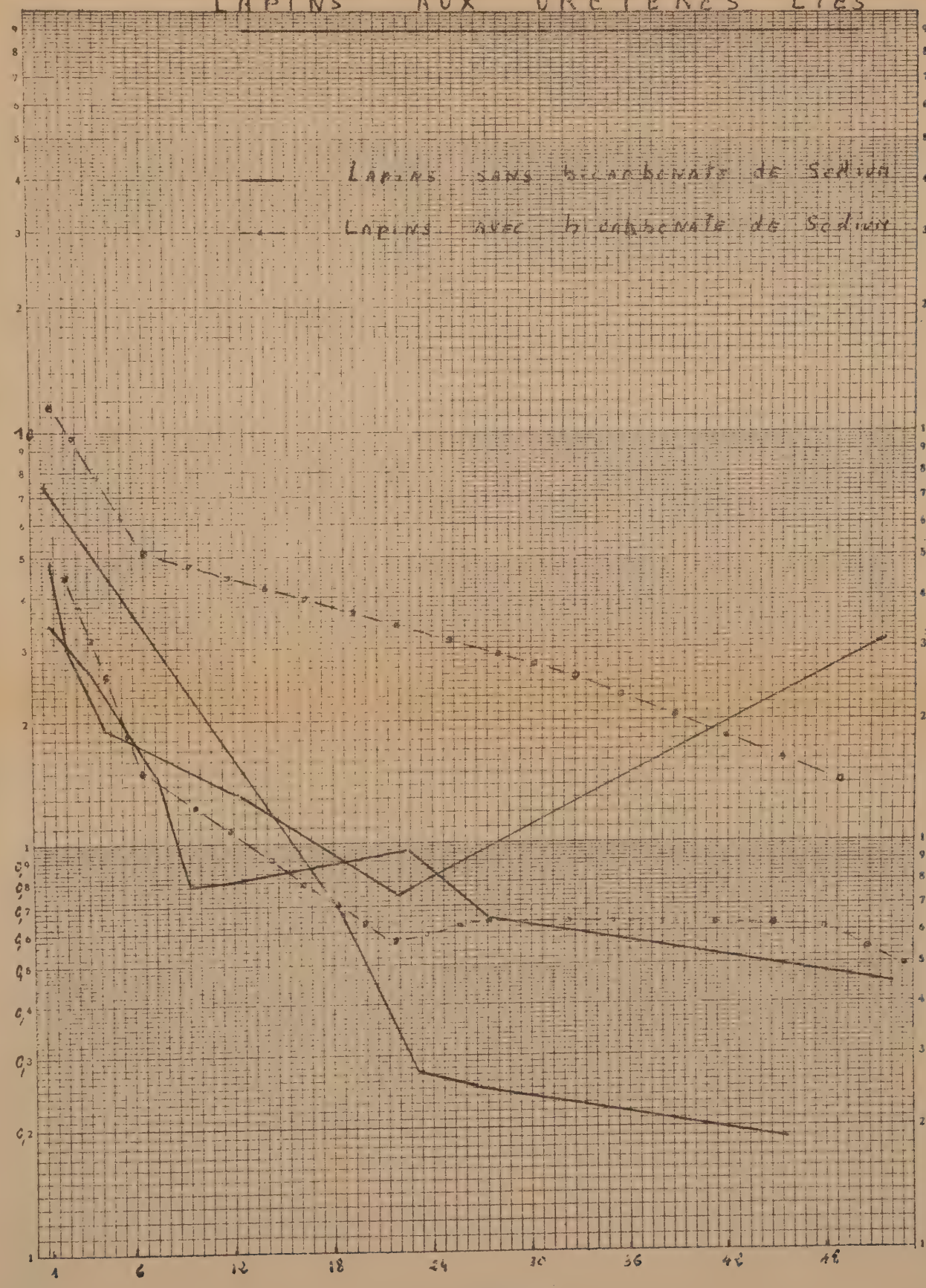


FIGURE 2

Tochon-Lepage, Paris - Editeur.
Quadrillé Semi-Logarithmique à 3 modules

es A' et B' obtenues avec les lapins
e de sodium sont au contraire bien
ne de l'autre. La courbe A' a une
ssance régulière et nettement moins
elle des courbes A, B et C. Par con-
B' est sensiblement superposable à
ns sans bicarbonate de sodium : ni
les concentrations plasmatiques ne
ivement différentes.

C/- Sur la figure 3.

ns comparé les courbes d'élimination
ne chez les lapins néphrectomisés
e de sodium et chez les lapins aux
vec bicarbonate de sodium.

II - CHEZ L'HOMME.

ns regroupé les résultats dans deux
eaux 3 et 4).

caison des résultats en acidose et en
le test $|t|$ de STUDENT (séries appa-
effectif) donne les résultats sui-

ence entre $\frac{U/P \text{ gent.}}{U/P \text{ in.}}$ en acidose et
$|t| = 1,18$, $p > 0,5$; différence non

ence entre demi-vie sérique de la gen-
idose et en alcalose : $t = 2,66$,
érence non significative.

ence entre $\frac{U/P \text{ gent.}}{U/P \text{ in.}}$: $t = 6,73$

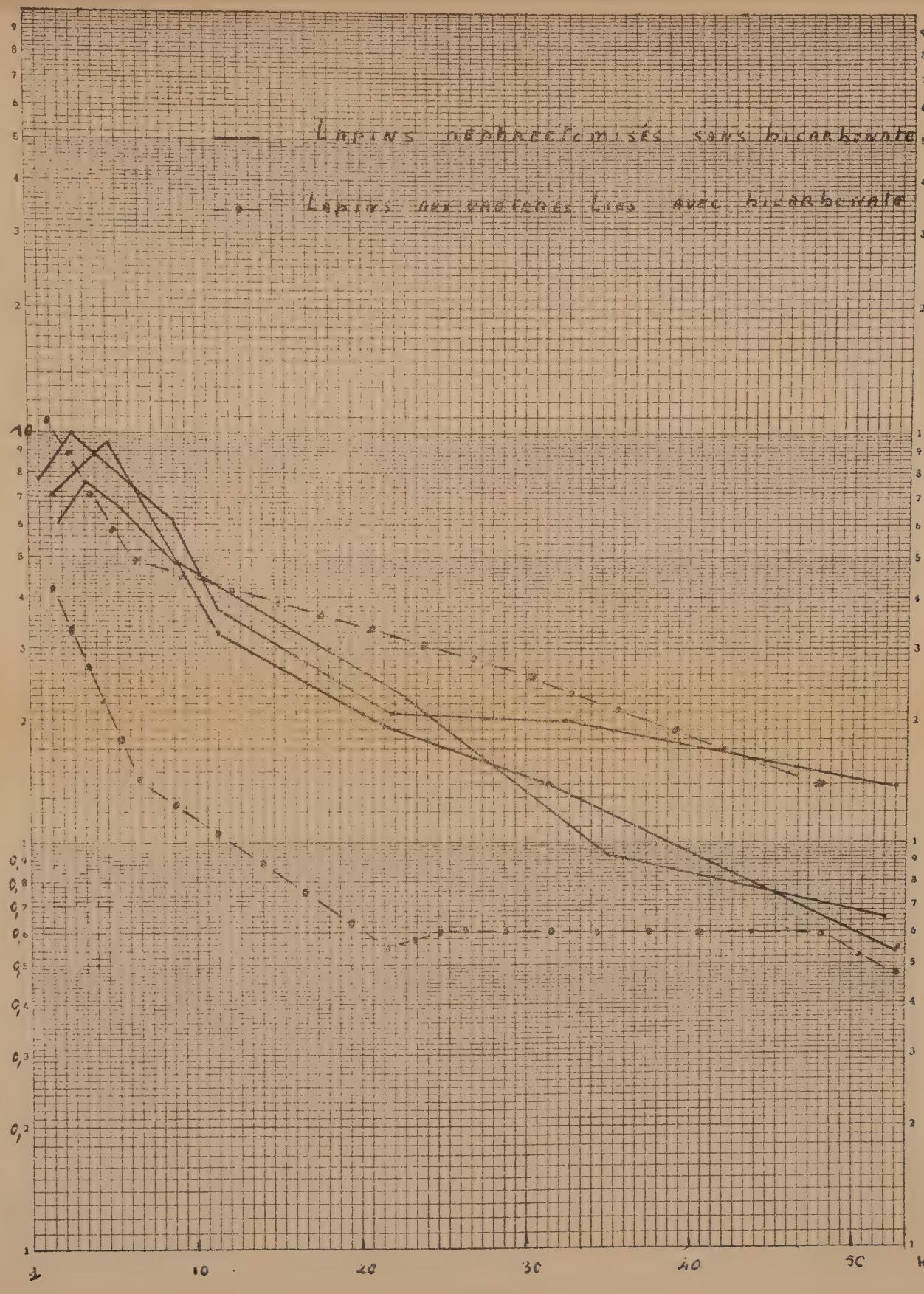


FIGURE 3

Tachon-Lepage, Paris - Editeur.
Quadrillé Semi-Logarithmique à 3 modules

A C I D O S E

SUJETS	pH urinaire	V. urinaire (ml/mn)	$C_{u\,in.}$ (ml/mn)	$C_{v\,in.}$ (ml/mn)	$C_{u\,gent.}$ (ml/mn)	$C_{v\,gent.}$ (ml/mn)	$T(\frac{1}{2})$ gent. (mn)	$\frac{U/P\ gen.}{U/P\ in.}$	$\frac{p/P\ gent.}{p/P\ in.}$
I	6,18	2,909	126	111	73	105	90	0,614	0,945
	5,60	5,859	125		81				
2	5,40	6,367	134	138	114	158	98	0,771	1,138
	5,50	9,815	139		92				
3	6,00	8,302	102	114	92	113	104	0,854	0,994
	6,02	8,609	97		79				

TABLEAU 3

RESULTATS OBTENUS CHEZ L'HOMME LORS DES EPREUVES SOUS CHLORURE D'AMMONIUM

SUJETS	Ph urinaire	V urinaire (ml/mn)	$Cu_{in.}$ (ml/mn)	$C_{V\,in.}$ (ml/mn)	C_{u} gent. (ml/mn)	C_{V} gent. (ml/mn)	$T(\frac{1}{2})$ gent. (mn)	$\frac{U/P\ gent.}{U/P\ in.}$	$\frac{p/P\ gent.}{p/P\ in.}$
I	7,60 7,75	7,614 5,378	112	115	74 80	80	84	0,710	0,702
2	7,69 7,62	5,156 8,125	137 123	156	167 166	160	64	1,181	0,981
3	7,88 7,83	6,3 6,192	103 102	117	110 92	97	72	0,985	0,832

TABLEAU 4

RESULTATS OBTENUS CHEZ L'HOMME LORS DES EPREUVES SOUS BICARBONATE DE SODIUM

D I S C U S S I O N

Avant de discuter nos résultats, nous ferons un bref rappel de ce qui est déjà connu sur l'élimination urinaire de la gentamycine.

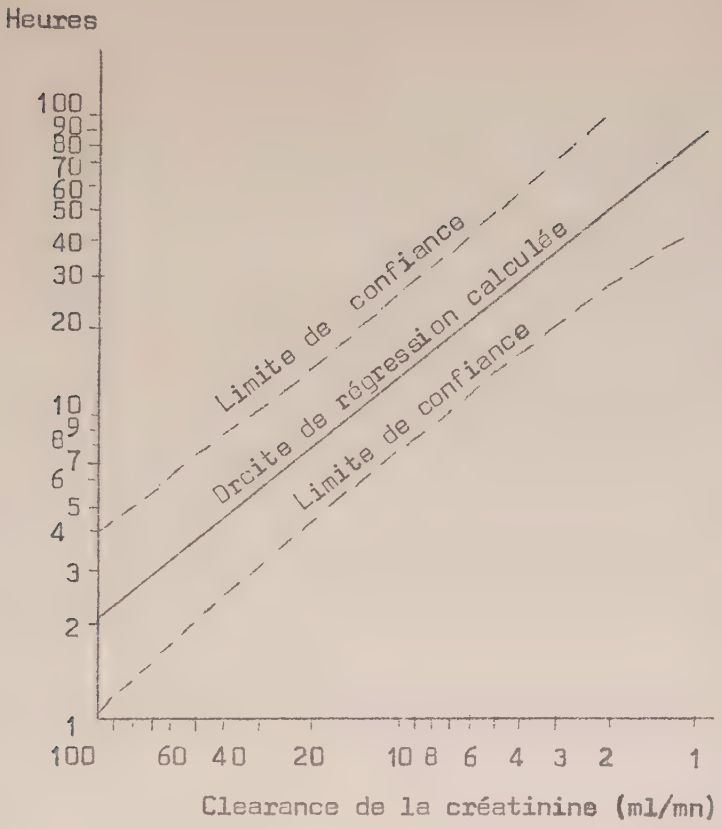
- On sait que la gentamycine est essentiellement éliminée par le rein.

* BLACK et coll. (2) ont dosé, chez 10 sujets normaux, la gentamycine éliminée dans les urines après une injection intra-musculaire unique de cet antibiotique. Après injection de 0,2 mg/kg, ils retrouvent, 8 heures après, dans les urines, 50 % de la dose administrée et, après injection de 3,2 mg/kg, pratiquement 100 %.

* JAO et JACKSON (6), au cours de traitement d'infections urinaires par la gentamycine, ont également effectué des dosages de celle-ci dans les urines. Le traitement qui durait 10 jours a été administré par voie intra-musculaire à la dose de 0,8 mg/kg/j pendant les 2 premiers jours, et de 0,4 mg/kg/j les jours suivants. Ces auteurs retrouvent dans les urines, dans les 48 premières heures, 40 % de la dose injectée, et, au bout d'une semaine, la totalité de la dose administrée.

La demi-vie sérique de la gentamycine est étroitement liée à la filtration glomérulaire, ce qui a été confirmé par GINGELL et coll.. Nous représentons ici la courbe de corrélation entre la demi-vie sérique de la gentamycine et la clearance de la créatinine établie par eux (4, p. 21 bis).

$T(\frac{1}{2})$ Genta.



Equation de la droite de régression :

$Y = 1,9991 - 0,8384\ X$

ou $Y = \log 10\ (T\frac{1}{2})$

$X = \log 10$ (clearance créatinine)

FIGURE 4

CORRÉLATION ENTRE LA DEMI-VIE SÉRIQUE DE LA GENTAMYCINE ET LA CLEARANCE DE LA CRÉATININE

- Nous avons déjà mentionné dans l'introduction les corrélations trouvées entre les clearances urinaires de la gentamycine, de la créatinine et de l'inuline.

- Par ailleurs, on sait (3) que la demi-vie sérique d'une substance est inversement proportionnelle à sa clearance veineuse et proportionnelle au volume de distribution que multiplie le logarithme naturel de 2

$$T(\tfrac{1}{2}) = \frac{V \log. n . 2}{Cv}$$

Cette formule appliquée à la gentamycine permet de confronter Cv et demi-vie sérique.

DISCUSSION DE NOS RESULTATS

I - CHEZ LE LAPIN.

Les lapins non alcalinisés sont supposés en acidose. Il nous a semblé, en effet, que l'état de jeûne de 24 heures dans lequel se trouvaient les animaux au moment des épreuves, l'anesthésie, le choc opératoire étaient suffisants pour créer une acidose. Mais il nous a été techniquement impossible de mesurer le pH urinaire et nous n'avons pas vérifié le pH sanguin.

Les lapins ayant reçu du bicarbonate de sodium sont certainement en alcalose relative par rapport aux précédents.

1°)- Chez les lapins témoins.

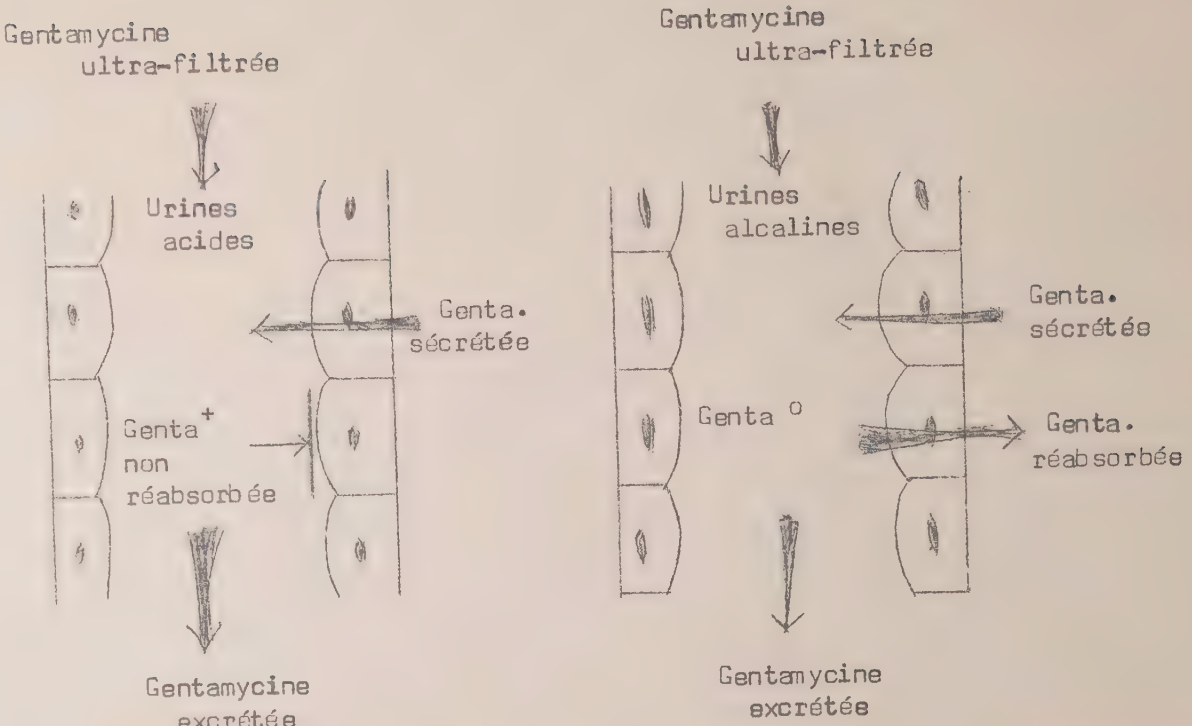
Nous avons vu que l'élimination de la gentamycine est faiblement, mais significativement diminuée par l'alcalose, ce qui confirmerait la réalité de la "diffusion capture". Nous avons représenté, sous forme de schéma, le mécanisme de cette sécrétion. (Cf. page 30).

2°)- Chez les lapins aux uretères liés.

a- Sans surcharge alcaline.

- Il existe un stockage urinaire certain, ce dont témoignent la pente de décroissance des courbes plus nette que celle des lapins néphrectomisés sans bicarbonate de sodium, et la cassure observée sur les courbes.

- De plus, à partir de la 18-24ème heure, on observe une dispersion des courbes et, chez certains


Gentamycine
ultra-filtrée
Urines
acides
Genta.
sécrétée
Genta+
non
réabsorbée
Gentamycine
excrétée
Gentamycine
ultra-filtrée
Urines
alcalines
Genta.
sécrétée
Genta o
Genta.
réabsorbée
Gentamycine
excrétée

animaux, une remontée des taux sériques (très nette pour le lapin A'). Cette remise en circulation de la gentamycine pourrait être due à la souffrance ischémique des cellules tubulaires soumises à une hyperpression urinaire considérable. Ces cellules laisseraient alors diffuser librement la gentamycine, qu'elle soit à l'état neutre ou ionisé.

b- avec surcharge alcaline.

Chez le lapin A', l'élimination de la gentamycine est nettement ralentie par rapport à celle des lapins sans bicarbonate de sodium. L'alcalose diminuerait donc bien l'excrétion urinaire de la gentamycine ; mais les résultats obtenus avec le lapin B' sembleraient aller à l'encontre de cette hypothèse. Il nous paraît cependant probable que, chez cet animal, l'acidose de départ ait été plus marquée et que la surcharge alcaline n'ait pas suffi à faire monter de façon notable le pH sanguin et, par conséquence, le pH urinaire.

Il nous paraît donc, sur les données de nos expériences, que l'alcalose peut augmenter modérément la réabsorption tubulaire de la gentamycine chez le lapin.

Incidemment, on notera que le lapin aux uretères liés A' a une pente de décroissance peu différente de celle des lapins néphrectomisés sans bicarbonate de sodium. Le parenchyme rénal n'a donc aucune action d'inactivation sur la gentamycine.

II - CHEZ L'HOMME.

La comparaison statistique de nos résultats ne montre qu'une seule différence significative pour un risque de 5 % ; elle concerne le rapport $\frac{Q/P\ gent.}{Q/P\ in.}$.
Ainsi donc, en alcalose, la clearance veineuse de la gentamycine serait plus faible qu'en acidose, la clearance veineuse de l'inuline servant de référence.

Cette différence pourrait être attribuée certainement au mécanisme de diffusion-capture tubulaire si elle était corroborée par la comparaison des demi-vies sériques et aussi par la comparaison des rapports $\frac{U/P\ gent.}{U/P\ in.}$. Ce qui n'est pas le cas. Nous voyons deux explications à cette discordance apparente :

1°)- Dans une première hypothèse, on peut supposer que l'apparence de signification n'est due qu'à la multiplicité des recherches de liaison significative. En effet, si on recherche 100 fois une liaison avec un risque d'erreur de 5 %, on peut s'attendre à trouver environ 5 fois une liaison due uniquement au hasard ; en toute rigueur, il aurait été nécessaire, une fois trouvée une liaison, de reprendre cette étude sur une nouvelle série de sujets ; la première série d'épreuves devrait servir de dépistage et non de preuve. Mais on peut faire remarquer que la recherche de 3 liaisons n'a rien d'excessif, et n'altère pas sensiblement la valeur du risque 5 %.

2°)- C'est pourquoi nous pensons plutôt que la différence trouvée est réellement significative : elle ne serait pas confirmée par l'étude des demi-vies en raison de l'absence de référence à l'inuline (la demi-vie de l'inulinémie n'a pas été recherchée). De même, elle ne serait pas confirmée par l'étude des rapports $\frac{U/P\ gent.}{U/P\ in.}$, en raison de la moins grande précision des dosages urinaires de la gentamycine : cette molécule, rappelons-le, a été dosée par une méthode bactériologique très sensible aux variations les plus faibles de pH. Nous avons compensé ces variations par le rajustement du pH initial des urines grâce à l'adjonction d'une quantité donnée de phosphate trisodique, puis en diluant les urines ainsi tamponnées dans une solution tampon phosphate identique à celle des standards ; les standards et les urines ont été diluées dans de l'eau distillée, afin que l'osmolarité finale des standards et des inconnues soit du même ordre que celle de la gélose supportant le germe test. Toutes ces manipulations (qui se sont montrées nécessaires pour un dosage correct de la genta-

mycine en urines acides) entraînent des erreurs inévitables de pipettage, et ainsi la précision de 10 % environ que l'on peut attendre d'un dosage sérique n'est certainement pas atteinte dans un dosage urinaire.

Qu'elle soit significative ou non, la différence retrouvée de 18 % entre l'épuration veineuse en acidose et en alcalose n'a aucune importance pratique, et ce point nous paraît essentiel : l'alcalinisation des urines, qui peut être indiquée pour augmenter l'activité de la gentamycine dans les infections urinaires, ne modifie pas sensiblement l'épuration de l'antibiotique, n'augmente pas dangereusement les taux sériques et ne nécessite donc aucune adaptation de la posologie.

CONCLUSIONS

I - CHEZ LE LAPIN.

Dans nos conditions d'expérimentation, la clearance de la gentamycine est un peu diminuée par la surcharge alcaline chez les animaux témoins ; ceci suggère la réalité de la diffusion capture.

Par contre, la comparaison entre les animaux ayant subi une ligature des uretères avec ou sans charge alcaline et ceux ayant subi une néphrectomie bilatérale n'est pas démonstrative. Il n'a malheureusement pas été techniquement possible de vérifier le pH urinaire des animaux aux uretères liés. Il est donc non prouvé, mais plausible, que la dispersion des pH soit responsable de la variabilité de la réabsorption tubulaire.

II - CHEZ L'HOMME.

La différence entre les clearances veineuses de la gentamycine en acidose et en alcalose est très faible, et par conséquent sans incidence pratique. On peut donc en conclure qu'il n'y a pas à adapter la posologie au pH urinaire, et de même, lorsqu'on alcalinise les urines au cours d'infections urinaires pour augmenter l'activité de la gentamycine, la posologie n'a pas à être modifiée.

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

J. BAUMANN

Le Président
de la thèse,

A. DOMART

RÉFÉRENCES

1 - BENNET J.V., BRODIE J.L., BENNER E.J. et KIRLEY W.M.M. - Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens.- Appl. microb. 1966, 14, 170.

2 - BLACK J., CALESNICK B., WILLIAMS D. et WEINSTEIN M.J.- Pharmacology of Gentamicin, a new broad spectrum antibiotic.- Antimicrob. agents chemother. 1963, I, 138.

3 - DOMMINGUEZ D., CORCORAN A.C. et PAGE I.H.- Mannitol : kinetics of distribution, excretion and utilisation in human beings.- J. Lab. clin. medi. 1947, 32, 1192.

4 - GINGELL J.C., PAMELA M. et WATERWORTH - Dose of Gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment.- Brit. Med. J. 1968, 2, 19.

5 - FONTENAILLE Ch. et BOULANGER M.- Dosage de l'inuline et du P.A.H. par microméthode.- Ann. Biol. Clin. 1968, 26, 1123.

6 - JAO R.L. et JACKSON G.G.- Gentamicin sulfate, new antibiotic against Gram negative bacilli. Antimicrob. agents chemother. 1961, 148 - J. Am. Med. Ass. 1964, 189, 817.

7 - MARIEL C., PECHERE J.C. et DAVID L. - Clearances urinaires et veineuses de la Gentamycine.- Path. Biol. 1971. (Sous presse).